

Aus dem Pathologischen Institut des Kantonsspitals St. Gallen
(Chefarzt: Prof. E. Uehlinger)

Die Wirkung von Desoxycorticosteron-Acetat (DCA), Ascorbinsäure und Cortison (Compound E) auf die Formalinarthritis der Ratte

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät der Universität Zürich

vorgelegt von

Rudolf Siebenmann

von Aarau

Genehmigt auf Antrag von Prof. Dr. H. v. Meyenburg



VERLAG VON S. KARGER IN BASEL



Sonderdruck aus «Schweizerische Zeitschrift für Allgemeine Pathologie
und Bakteriologie», Vol. XV, Fasc. 2 (1952).

**Die Wirkung von
Desoxycorticosteron-Acetat (DCA), Ascorbinsäure
und Cortison (Compound E) auf die
Formalinarthritis der Ratte.**

Im November 1949 berichteten *Lewin* und *Wassén* (1) über die günstige Beeinflussung des chronischen Gelenkrheumatismus durch die *kombinierte Behandlung mit Desoxycorticosteronacetat (DCA) und Ascorbinsäure (AS)*. Sie ließen einer intramuskulären Injektion von öligem DCA (10 mg) unmittelbar eine hohe intravenöse Vitamin C-Dosis (1 g) folgen und sahen beim Großteil ihrer chronischen Polyarthritiker eine rasche Abnahme der Schmerzen. Die Patienten konnten ihre schmerzhaft versteiften Gelenke wieder frei bewegen, und die passive Beweglichkeit nahm bis zu den durch grobe anatomische Veränderungen gesetzten Grenzen zu. Örtlich beobachteten *Lewin* und *Wassén* eine gewisse Überwärmung der erkrankten Gelenke. Blutbild und Senkungsgeschwindigkeit wurden nicht in gleicher Weise beeinflusst. Wesentlich für den Erfolg der neuen Behandlungsmethode sollte die simultane Verabreichung von Hormon und Vitamin sein. Die AS-Injektion mußte spätestens 20—30 Minuten auf die Hormoninjektion folgen. Weder DCA noch AS allein zeitigten den gleichen Erfolg.

Die Mitteilung erregte besonders in England großes Aufsehen, wies sie doch die Möglichkeit auf, mit einem billigeren und leichter zugänglichen Neben-nierenrinden-Steroid Erfolge beim chronischen Gelenkrheumatismus zu erzielen, wie sie *Hench* mit dem Cortison erreicht hatte. So folgte im Verlauf des nächsten Halbjahres dieser kurzen Mitteilung eine wahre Flut von kleineren und größeren Publikationen, die sich, mehr oder weniger zuverlässig, mit den klinischen Auswirkungen der kombinierten DCA-AS-Behandlung befaßten. Vorwiegend aus England, vereinzelt auch vom europäischen Kontinent stammen begeisterte zustimmende Mitteilungen, so von *Le Vay* und *Loxton* (2), *Fox* (3), *Morelli* und *Pusateri* (4), *Douthwaite* (5), *Robertson* (6), *Nashat* (7), *Albeaux-Fernet*, *Danel* und *Deribreux* (8), *Spanopoulos* (9), *Zondek* (10) und *de Marchin* (11). An Hand einer recht großen Patientenzahl bestätigten alle diese Autoren die guten Ergebnisse der Schweden.

Le Vay und *Loxton* modifizierten die ursprüngliche Technik, indem sie das wasserlösliche Percorten in der Mischspritze mit Ascorbinsäure gleichzeitig intravenös injizierten. Sie sahen dabei die gleich günstige Wirkung. *Zondek* wies in seiner Mitteilung darauf hin, daß er mit der kombinierten Therapie DCA-AS bei chronischer rheumatischer Polyarthrititis nur wechselnde, hingegen

Eingegangen: 26. 11. 1951.

in 2 Fällen von Morbus Bechterew schöne Erfolge sah. Ähnliche Besserungen erzielte er mit der Injektion von Progesteron. Hingegen erwies sich die Injektion von Oestrogen zusammen mit Vitamin C wirkungslos. Von einem gewissen theoretischen Interesse ist die Mitteilung von *Hallberg* (12). Er konnte die Ergebnisse von *Lewin* und *Wassén* ebenfalls bestätigen und erreichte die gleiche Wirkung, wenn er die AS durch Methylenblau ersetzte. Etwas später berichtete *Landsberg* (13) über ebenso gute, ja sogar auffälligere Wirkungen mit intravenöser Injektion von Natriumthiosulfat an Stelle des Vitamins, bei im übrigen gleicher Technik. Die Ergebnisse *Lewins* und *Wasséns* wurden auch in dem Sinne bestätigt, daß die AS möglichst rasch nach der intramuskulären DCA-Applikation erfolgen muß, oder aber, daß beide Medikamente gleichzeitig entweder intramuskulär oder intravenös verabfolgt werden müssen. Die Behandlung mit DCA allein war überall nutzlos. Auf die Injektionen von AS allein traten in vereinzelt Fällen leichte Besserungen auf.

Nicht minder rasch und ebenso eindeutig meldeten sich aber auch Autoren, die bei der neuen Behandlungsmethode keine Besserungen sahen, so *Kellgren* (14), *Hartfall* und *Harris* (15), *Hart* und *Starer* (16), *Fletcher*, *Lush*, *Buchan* und *Wolff* (17), *Talaat* (18), *Kersley*, *Mandel* und *Jeffrey* (19), *Currie* und *Will* (20), *Bywaters*, *Dixon* und *Wild* (21), *Kling* (22) und *McLean* (23). *Spies*, *Stone*, *de Maeyer* und *Niedermeier* (24), sowie *Dresner*, *Pugh* und *Wild* (25) konnten zudem die Wirkung der DCA-AS-Therapie mit derjenigen von ACTH und Cortison vergleichen und kamen zum Schluß, daß die kombinierte Therapie nach *Lewin* und *Wassén* wirkungslos sei. Ihre Untersuchungen wurden durch Laboratoriumsbefunde gestützt. Darüber hinaus zeigten eine Reihe von Beobachtungen, daß die neue Behandlungsart nicht gefahrlos ist. So sahen *Hart* und *Starer* (16), die allerdings die von *Lewin* und *Wassén* angegebenen Dosen überschritten, Blutdrucksteigerungen und Ödeme. *Kling* hielt sich an die Dosierung von *Lewin* und *Wassén*, wobei 6 von seinen 14 Patienten im Laufe einer Woche auffällige Verschlimmerungen ihres Gelenkleidens erlitten. Es kam nicht nur zu Rötung und schmerzhafter Schwellung, sondern auch zu Gelenksergüssen. Auch seine Patienten entwickelten Blutdrucksteigerung und Ödeme, die bei einem Kranken zu bedrohlichem Herzversagen führten.

Wie schon *Lewin* und *Wassén* in ihrer Mitteilung betonten, ist das DCA allein nach allen bisher erwähnten Untersuchungen bei der chronischen Polyarthritis wirkungslos. Dies bestätigten auch *Polley* und *Mason* (26) aus der Mayo Clinic, die eine große Zahl von Steroiden auf ihre Wirksamkeit geprüft und mit dem Cortison verglichen haben. *Spies* und *Stone* (27) konnten bei Patienten mit Eosinophilie mit DCA kein Absinken der Eosinophilen bewirken, während die gleichen Patienten auf ACTH prompt mit einem Eosinophilensturz reagierten. Allerdings scheint diese Beeinflussung des weißen Blutbildes kein unbedingtes Kriterium für die antirheumatische Wirkung einer Substanz zu sein. So bewirkt das Cortison, trotz seiner sicheren und schlagartigen Beeinflussung der rheumatoiden Arthritis, kein (sicheres) Absinken der Eosinophilen (*Sprague*, *Mason*, *Hench*, *Kendall*, *Slocumb* und *Polley*, 28).

Eine entzündungshemmende Wirkung oder gar eine Beeinflussung der chronischen Polyarthritis im Sinne von Cortison oder Compound F durch das DCA an sich würde schließlich auch in schroffem Gegensatz zu nun sicheren experimentellen Befunden stehen. 1944 gelang es *Selye*, *Sylvester* und *Hall* (29)

bei intakten, besonders aber bei nebennierenlosen Ratten mit DCA eine Polyarthritiden zu erzeugen, die in Auftreten und Verlauf dem menschlichen Gelenkrheumatismus gleich, ohne jedoch mit diesem übereinzustimmen. *Pirozynski* und *Akert* (30) sowie *Uehlinger*, *Pirozynski* und *Akert* (31) konnten diese Befunde voll bestätigen. Durch eingehende histologische Untersuchungen und Kontroll-experimente konnte sichergestellt werden, daß DCA in hohen Dosen bei der Ratte eine nicht-eitrige, vorwiegend histiomonocytaire Polyarthritiden erzeugt. Neben dieser selbständigen entzündungsauslösenden Wirkung soll DCA, nach weiteren Untersuchungen *Selye* (32) chronisch-proliferative, künstlich erzeugte Entzündungsvorgänge verstärken.

In diesem Lichte erscheinen die oben erwähnten Beobachtungen verstärkter entzündlicher Reaktionen an den Gelenken bei der Behandlung mit DCA und AS bemerkenswert. Bei Addison-Patienten, die mit DCA und Kochsalzzulagen behandelt wurden, haben *Thorn* (33), *de Gennes*, *Mahoudeaud* und *Bricaire* (34) sowie *Laroche* (35) entzündliche Gelenkschwellungen, ja das Auftreten von akutem Gelenkrheumatismus beobachtet. Ich selbst konnte bei einem 60-jährigen Mann mit Morbus Addison bei doppelseitiger fibrocystöser Nebennierentuberkulose, der in den letzten 4 Monaten total 1060 mg DCA erhalten hatte, bei der Obduktion, neben einer terminalen verrukösen Endokarditis, an den Kniegelenken eine subakute, nicht rheumatische Synovitis feststellen (Abb. 1, SN. 303/50 Pathologisches Institut, Kantonsspital St. Gallen). Wenn auch diese Befunde vereinzelt dastehen, so scheinen sie mir, in Anbetracht der experimentellen Ergebnisse, bemerkenswert.

Weniger klar, doch nicht minder interessant, sind die Beziehungen des Vitamin C zur Nebenniere einerseits und zur rheumatischen Entzündung anderseits.

Die Geschichte dieses Vitamins ist eng mit der Nebenniere verbunden, hat doch *Szent-Györgyi* 1928 in der Nebennierenrinde die stark reduzierende Hexuronsäure entdeckt, deren Identität mit dem antiskorbutisch wirksamen Vitamin C er wenig später nachweisen konnte. Die Nebennierenrinde weist auch, unter allen menschlichen Organen, mit 350-400 mg% den größten Gehalt an Ascorbinsäure auf. Über die Rolle, die das Vitamin an dieser Stelle spielt, herrscht allerdings auch heute noch keine Klarheit. Schon vor der Isolierung und Reindarstellung der Ascorbinsäure war es bekannt, daß die Nebenniere bei schwerem Skorbut in Mitleidenschaft gezogen wird. *Aschoff* und *Koch* (37) fanden allerdings in reinen, unkomplizierten Fällen einen reichen Lipidgehalt der Rinde und konnten sonst keine besonderen Befunde an der Drüse erheben. *Iwabuchi* (38) hingegen beobachtete 1922 bei skorbutischen Meerschweinchen eine hochgradige Lipoidverarmung mit Schwund der doppeltbrechenden Substanzen und degenerative Veränderungen in der Zona fasciculata. Bei schwerem Skorbut soll es auch zu Hautpigmentierungen kommen, und *Lockwood* und *Hartmann* (39) sahen manche Analogien zwischen der Nebennierenrindeninsuffizienz und der C-Avitaminose. Auch konnten sie das Auftreten skorbutischer Symptome durch ascorbinsäurefreie Rindenextrakte verzögern. Umgekehrt wurden durch Belastungsproben bei Addison-Patienten Vitamin C-Defizite festgestellt (*Wilkinson* und *Ashford*, 1936 [40]), und durch Zufuhr des Vitamins sollen gelegentlich die Pigmentierungen rückgebildet werden. *Sayers* und *Sayers* (41) und *Long* (42) verdanken wir neuere interessante experimentelle Unter-

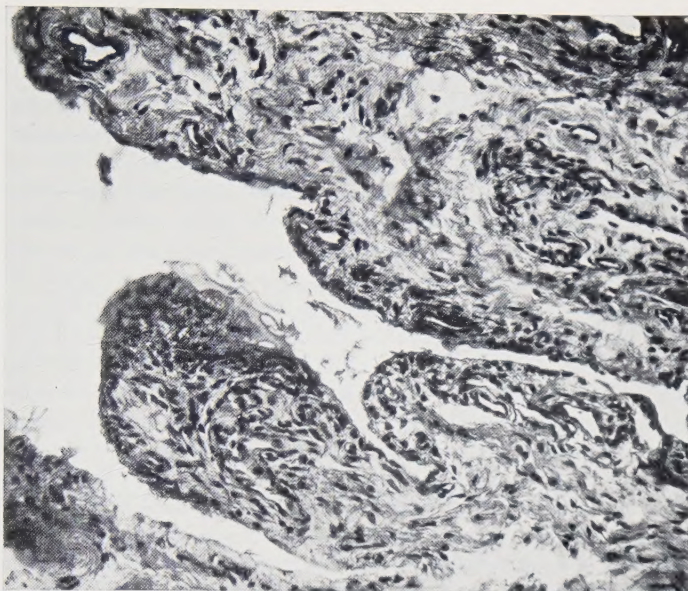


Abb. 1. Subakute, vorwiegend proliferative nicht rheumatische Synovitis des Kniegelenks nach DCA-Behandlung (1060 mg i. d. letzten 4 Monaten) bei tuberkulösem Morbus Addison, 60j. ♂, S. N. 303/51. Maßstab 240 : 1.

suchungen über den Ascorbinsäuregehalt der Nebennierenrinde. Nach Injektion von ACTH sinkt bei der Ratte der Ascorbinsäuregehalt der Rinde innert einer Stunde um nahezu 60%, um nach 12 Stunden wieder den Ausgangswert zu erreichen. Etwas langsamer fällt der Cholesteringehalt ab und erreicht erst nach 24 Stunden wieder den Ausgangswert. Beim Meerschweinchen, das wie der Mensch nicht zur Vitamin C-Synthese fähig ist, steigt, nach dem ebenfalls raschen Abfall, der Gehalt an Vitamin nur langsam wieder an. Der Ascorbinsäureverlust der Nebennierenrinde ist mit eindeutigen Zeichen der Rindenhormonausschüttung verbunden: die Lymphocytenwerte im Blut fallen ab, und in der Leber kommt es zu einer Glykogenanreicherung. Die Autoren sind mit ihren Folgerungen aus diesen Befunden jedoch vorsichtig. Möglicherweise wird Ascorbinsäure bei der Hormonausschüttung verbraucht, oder aber es gehen die vorgebildeten Steroide mit dem Vitamin einen wasserlöslichen Komplex ein, um in dieser Form ausgeschüttet zu werden. Tatsächlich ist es Löwenstein und Zwemer (43) gelungen, aus einem wässrigen Rindenextrakt eine bisher unbekannte, biologisch aktive Substanz zu isolieren, aus der sich Ascorbinsäure abspalten läßt. Andererseits konnte Vogt (44) bei anästhesierten Hunden im Nebennierenvenenblut nicht mehr Ascorbinsäure finden als im Carotisblut, obschon darin prozentual mehr Steroide enthalten waren als in der Rinde selbst.

Die theoretischen Folgerungen aus diesen Versuchen sind also noch recht unsicher. Praktisch schließen die Autoren wohl mit Recht auf die Möglichkeit, daß durch einen Vitamin C-Mangel eine absolute oder relative Nebenniereninsuffizienz entstehen könnte. Für unsere Fragestellung ist schließlich noch eine

Mitteilung von *Pincus* (Diskussion bei 42) wichtig. Beim Meerschweinchen beobachtete er eine erhöhte und konstantere 17-ketosteroid-Ausscheidung nach Injektionen von Vitamin C.

Auf *Beziehungen zwischen akutem und chronischem Gelenkrheumatismus und Vitamin C-Mangel* weisen verschiedene tierexperimentelle Arbeiten und klinische Untersuchungen hin. 1934 haben *Rinehart* und *Mettier* (45) am skorbutischen Meerschweinchen durch Streptokokkeninjektionen degenerative und proliferative Herzklappenveränderungen erzeugt. Diese sollen grundsätzliche Analogien zur rheumatischen Entzündung gezeigt haben und in Myokard und Perikard noch ausgeprägter gewesen sein. Kurz darauf erzeugten *Rinehart, Connor* und *Mettier* (46) beim Meerschweinchen durch Vitamin C-Entzug eine schwere Arthritis und Periarthritis mit Pannusbildung und eosinophilen, hyalinen Ablagerungen im periartikulären Bindegewebe. Wenn bei den skorbutischen Tieren noch eine lokalisierte Streptokokkeninfektion gesetzt wurde, waren die Gelenkentzündungen schwerer, aber prinzipiell gleich. Spezifisches, entzündliches Granulationsgewebe wird nicht beschrieben. Jedoch wollen die Autoren in den Veränderungen der Interzellulärsubstanz beim Skorbut (*Aschoff* 1919) und der fibrinoiden Verquellung beim Rheumatismus (*Klinge*) eine grundsätzliche Analogie sehen. Diese Arbeiten halten meines Erachtens einer kritischen Wertung kaum stand.

Neuestens haben *Pirani, Bly* und *Sutherland* (68) analoge Versuche auf breiter Basis durchgeführt. Es entwickelt sich bei den skorbutischen Tieren eine schwere Arthropathie, besonders an den Knie-, Hand- und Ellbogengelenken. Sie ist durch Hämorrhagien und in den späteren Stadien durch eine intensive Fibroblastenproliferation, besonders im periartikulären Gewebe gekennzeichnet. Diese Mesenchymwucherung geht jedoch bei länger dauernder Avitaminose spontan zurück. Sie hat keinen entzündlichen Charakter. Nach Auffassung der Autoren hat die skorbutische Arthropathie nur eine oberflächliche morphologische Ähnlichkeit mit dem chronischen Gelenkrheumatismus des Menschen.

Ebenfalls von *Rinehart* stammen die ersten Berichte über klinisch latenten Vitamin C-Mangel bei Patienten mit chronischem Gelenkrheumatismus (47, 48). Er fand bei atrophischer rheumatoider Arthritis stark erniedrigte Plasma-Ascorbinsäure-Werte, während Patienten mit hypertrophischer Arthritis höhere Werte aufwiesen als gesunde Kontrollpersonen. Zufuhr von Vitamin C ließ den Gehalt im Plasma nur langsam ansteigen. Doch sollen größere, besonders intravenöse Gaben eine deutliche klinische Besserung der schmerzhaften Gelenkleiden bewirkt haben. Eine ganze Reihe späterer Untersuchungen (*Faulkner* und *Taylor* [49], *Kühnau* [50] 1937, *Hall, Darling* und *Taylor* [51] 1939, *Freyberg* [52] 1942 und schließlich *Traut* und *Matousek* [53] 1949) konnten zwar bestätigen, daß wenigstens bei einem großen Teil der Patienten mit chronischer Polyarthrit die Ascorbinsäurewerte im Plasma erniedrigt sind, hingegen konnte keiner einen Unterschied bei atrophischen und hypertrophischen Formen finden. Im Gegensatz zu *Rinehart* erzielte zudem keiner von ihnen durch Ausgleich des Vitamindefizites eine objektive oder subjektive Besserung. Während also *Rinehart* auf Grund seiner experimentellen und klinischen Untersuchungen im Vitamin C-Mangel einen gewichtigen ätiologischen Faktor sehen will, weisen die übrigen Autoren, insbesondere *Faulkner*, mit Recht darauf hin, daß jeder akute oder chronische Infekt zu einer Erschöpfung der geringen Ascorbinsäurereser-

ven im Organismus und damit zu einem relativen oder absoluten Vitamin C-Mangel führen kann. Damit würde dem akuten oder chronischen Gelenkrheumatismus keine Sonderstellung zukommen. Schon bei der Dosierung von 1 g AS durch *Lewin* und *Wassén* kann es sich nun aber kaum um einen Ausgleich eines Vitamindefizites handeln, man muß eher an eine pharmakodynamische Wirkung denken. Davon ausgehend, wurden von *Berg* (54) und dann von *Massel*, *Warren* und *Patterson* (55) Patienten mit chronischem Gelenkrheumatismus mit sehr hohen Dosen Ascorbinsäure intravenös allein behandelt. Die Erfolge sollen ebenso gut sein wie die von *Lewin* und *Wassén* beschriebenen.

Zusammenfassend ist nach Durchsicht der bisherigen Literatur theoretisch von DCA allein gar keine Beeinflussung chronisch entzündlicher Gelenkleiden zu erwarten. Hingegen scheint eine günstige Wirkung hoher Vitamin C-Dosen eher möglich zu sein. *Lewin* und *Wassén* entwickelten die Kombination beider Medikamente offenbar auf rein empirischer Grundlage. Nur vereinzelte Autoren versuchen sich ein Bild vom Wirkungsmechanismus zu machen.

Hallberg (12) glaubt annehmen zu dürfen, daß DCA durch das nachfolgend verabreichte Vitamin zu einem antirheumatisch wirksamen Steroid *oxydiert* wird, weil er auf die Hormoninjektion mit ebenso gutem Erfolg Methylenblau, also ein Oxydationsmittel, verabreichen kann. Nun ist aber die Ascorbinsäure in ihrer Enolform eine ausgesprochen reduzierende Substanz. Etwas vorsichtiger drückt sich *Landsberg* (13) aus. Er ersetzt die Ascorbinsäure durch Natriumthiosulfat, das reduzierend wirkt, und versucht seine Erfolge mit einer Umwandlung des DCA durch «redox-substances» in ein «cortisone-like» Steroid zu erklären.

So widersprechend also die klinischen Ergebnisse der kombinierten DCA-AS-Behandlung sind, so unsicher ist die theoretische Grundlage ihres Wirkungsmechanismus.

Es war deshalb begrüßenswert, daß *Brownlee* (56) an einer experimentellen Arthritis bei der Ratte die neue Behandlungsmethode erprobte. Er verwendete dabei eine von *Selye* (32) angegebene Technik zur Prüfung entzündungshemmender Substanzen. Nach *Selye* gelingt es bei Ratten, durch Injektion von Formalin unter die Plantaraponeurose der Hinterpfote, eine chronisch-proliferative Entzündung der Sprunggelenksgegend zu erzeugen. Im Gegensatz dazu verursacht das Formalin in anderen Geweben lediglich eine akute Entzündung. *Selye* versucht dies mit einer besonderen Entzündungsdisposition des periartikulären Gewebes zu erklären. Diese Formalinarthritis wird nun bei adrenektomierten Ratten durch DCA deutlich, durch LAP (lyophilized anterior pituitary) leicht verstärkt, hingegen durch Cortison oder ACTH fast völlig verhindert. Die Auswertung erfolgt auf Grund der sichtbaren Gelenkschwellungen. Histologische Untersuchungen fehlen.

Brownlees Versuchsreihe umfaßt zwei Gruppen intakter und *beidseitig adrenektomierter* erwachsener, männlicher *Albinoratten*. Bei allen Tieren wird durch zweimalige subaponeurale Formalininjektion eine Arthritis erzeugt.

Von jeder Gruppe werden dann je 6 Tiere 1. mit DCA 1 mg tägl., 2. mit AS 20 mg tägl. intraperitoneal und 3. mit DCA 1 mg + AS 20 mg tägl. behandelt. Die Auswertung erfolgt durch tägliche Messung des Pfotendurchmessers während 10 Tagen. Auf Grund des Mittelwertes wird dann der Unterschied zwischen den einzelnen Gruppen durch statistische Berechnung festgestellt (t-Test nach *Student*). In Wirklichkeit betragen die Unterschiede oft nur Bruchteile von Millimetern. Bei den nebennierenlosen Tieren ist die Schwellung bei kombinierter Behandlung statistisch geringer als bei Behandlung mit DCA oder AS allein. Ein Unterschied zwischen der 1. und 2. Gruppe war nicht festzustellen. Auch bei den intakten Tieren ergab die statistische Berechnung die geringsten Schwellungen in der 3. Versuchsgruppe. Hingegen zeigten hier die Tiere, die Ascorbinsäure erhalten hatten, eine schwächere Reaktion als die mit DCA behandelten.

Methodik und Versuchsanordnung halten jedoch unseres Erachtens einer strengen Kritik kaum stand: Erstens fehlen in beiden Versuchsreihen unbehandelte Kontrolltiere. Die Möglichkeit, daß die entzündliche Reaktion durch DCA verstärkt wird, kann *Brownlee* deshalb nicht ausschließen. Er kann nur mit einiger Sicherheit aussagen, daß sie durch Ascorbinsäure abgeschwächt wird. Zweitens scheinen die Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen so klein zu sein, daß sie überhaupt erst durch statistische Berechnung zum Ausdruck kommen.

Inzwischen haben *Coutu* und *Selye* (57) den *Brownleeschen* Versuch nachgeprüft und kommen durch etwas genauere Messung der Gelenkschwellung zum Schluß, daß DCA + AS die Reaktion nicht zu hemmen vermag. Andererseits hat *Groß* (58) über eine deutlich entzündungshemmende Wirkung von gleichzeitig mit AS verabreichtem DCA berichtet. Als Test benutzt *Groß* nicht die eigentliche Formalin-arthritis, sondern eine Formalinentzündung, indem er 1-2%iges Formalin subcutan in den Pfotenrücken von Ratten injiziert.

Der Zweck der vorliegenden Arbeit ist:

1. das histologische Bild der von *Selye* beschriebenen «Formalin-arthritis» zu untersuchen;
2. die widersprechenden Versuche von *Brownlee* und *Coutu* und *Selye* histologisch nachzuprüfen;
3. den Einfluß von DCA, AS und DCA + AS auf die künstlich erzeugte Formalin-arthritis der Ratte mit demjenigen von Cortison zu vergleichen.

Methodik.

Versuchstiere: 24 junge männliche und weibliche Albinoratten im Gewicht von 110—180 g.

DCA als *Percorten Ciba*¹ in Sesamöl gelöst wird s.c. in Tagesdosen von 1 mg (ca. 8 mg/kg) verabreicht. — AS tägl. 20 mg intraperitoneal. Zur kombinierten Therapie folgt die Injektion unmittelbar derjenigen von DCA (ca. 200 mg/kg). — *Cortison* (*Cortisone Ciba*¹) wird als Acetat in physiologischer Kochsalzlösung aufgeschwemmt in Tagesdosen von 2,5 mg (ca. 20 mg/kg) s. c. injiziert.

¹ Der *Ciba AG.*, Basel, sei auch hier für die großzügige Überlassung der erforderlichen Hormonmengen der beste Dank ausgesprochen.

Arthritis: Injektion von 0,1 ccm 2% Formalin paene sterilisat. am 1. und 3. Versuchstag unter die Plantaraponeurose der rechten Hinterpfote in der Gegend der Tarsometatarsalgelenke. Gleiche Injektion am 17. Versuchstag in die linke Hinterpfote 2 Stunden nach der letzten Cortisoninjektion. 2 Stunden später Tötung der Versuchstiere.

Adrenektomie: Einzeitig, 4 Tage vor Versuchsbeginn. Basis-Narkose mit 20% Urethan 0,4 ccm intraperitoneal und Äthernarkose. Entfernung der Nebennieren, samt der Kapsel, transperitoneal, Durchtrennung des Gefäßstiels mit der glühenden Platinöse.

Die Versuchstiere werden in Glaskäfigen gehalten und erhalten gemischte Kost. Die adrenektomierten Tiere erhalten als Trinkwasser 1%ige Kochsalzlösung ad libitum.

Makroskopische Auswertung: Am. 1., 3., 10. und 17. Versuchstag wird der Pfortenumriß als Schattenbild festgehalten, indem er durch eine genügend weit entfernte Lichtquelle auf hartes photographisches Kopierpapier projiziert wird. Die Angaben in Tabelle I und II stützen sich auf diese Bilder. *Histologische Aufarbeitung:* Entnommen werden beide Kniegelenke und die ganzen Hinterpfoten samt der bedeckenden Haut, in die nur seitliche Einschnitte gemacht werden. *Fixation* in 5%igem Formalin, Entkalkung in Ebnerscher Lösung und Einbettung in Gelatine. Mehrere Gefrierschnitte durch die Kniegelenke und die ganzen Hinterpfoten. *Färbung* HE und van Gieson.

Versuchsanordnung.

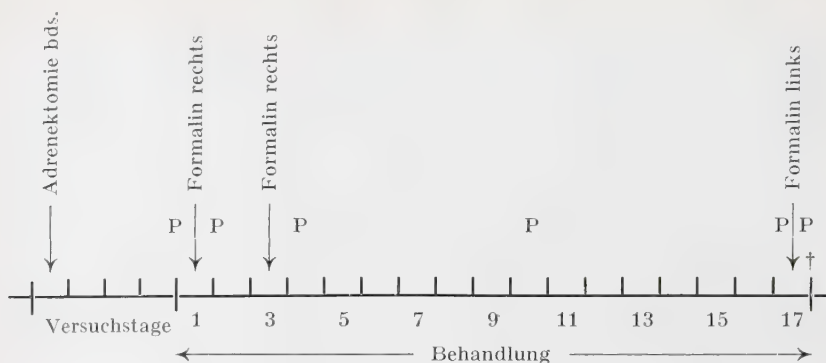
Die 24 Versuchstiere werden in 6 Gruppen eingeteilt und folgendermaßen behandelt:

1. *Gruppe:* Intakte, unbehandelte Kontrollen.
2. *Gruppe:* Beidseitige Adrenektomie + DCA
3. *Gruppe:* Beidseitige Adrenektomie + AS.
4. *Gruppe:* Intakt + AS.
5. *Gruppe:* Beidseitige Adrenektomie + DCA + AS.
6. *Gruppe:* Beidseitige Adrenektomie + Cortison.

Da die Formalininjektion als solche sicher als «Stress» wirkt und zu einer Ausschüttung von Rindenhormonen führen kann, sollte die Wirkung solcher Hormone prinzipiell nur an adrenektomierten Tieren geprüft werden. Da nun aber *Brownlee* einen Unterschied der AS-Wirkung an intakten und nebennierenlosen Tieren gefunden hat und diese Wirkung möglicherweise über die Nebenniere geht, haben wir auch einer Gruppe von normalen Ratten AS in hohen Dosen verabreicht. Zu Vergleichszwecken genügte eine Kontrollgruppe von Normaltieren.

Durch unsere Versuchsanordnung erhalten wir an der rechten Hinterpfote das Bild der chronischen Formalinarthritis, links dasjenige der akuten Entzündung. Vorversuche haben ergeben, daß es zur chronisch-proliferativen periartikulären Entzündung nur bei mehrmaliger Formalininjektion kommt. Die einmalige Injektion führt lediglich zur lokalen Nekrose mit nachfolgender Vernarbung.

Der allgemeine Versuchsverlauf ist aus folgendem Schema ersichtlich:



Ergebnisse.

1. Die unbehandelte Formalinarthritis.

a) akute Formalinentzündung (Tab. I).

Makroskopisch reagieren die Tiere auf die subaponeurale Formalininjektion mit einer starken Schwellung und Rötung der ganzen Hinterpfote. Die Reaktion erreicht nach 1—2 Stunden ihr Maximum und ist nach 48 Stunden nahezu abgeklungen.

Histologisch findet sich an der Injektionsstelle eine unscharf begrenzte Nekrose. Die kollagenen Bindegewebsfasern sind aufgesplittet und verquollen, zahlreiche Muskelfasern ganz oder teilweise in homogene Schollen zerfallen. Die Zellkerne sind teils schlecht färbbar, teils geschrumpft oder zertrümmert. Neben diesem gewohnten Bild der Nekrose kommt es zur *Reaktion des Gefäß-Bindegewebs-Apparates*: Ödem, Hyperämie, Randstellung und Auswanderung gelapptkerniger Leukocyten, Auftreten großer rundlicher Histiocyten mit breitem Cytoplasmasaum. Die Entzündung ergreift über die Planta pedis hinaus das subkutane und paraartikuläre Binde- und Fettgewebe von der Metatarsal- bis zur Sprunggelenksgegend (Abb. 5). Die Synovia der Metatarsalgelenke, in geringerem Maße auch diejenige der Sprunggelenke, ist entzündlich infiltriert. Der Gelenkspalt ist frei.

b) chronische Formalinentzündung («Formalarthritis»).

Um die Entwicklung der subakuten und chronischen Entzündung besser erfassen zu können, werden bei 2 Tieren die Formalininjektionen an der *linken* Hinterpfote so gesetzt, daß bei Versuchsabschluß eine 1 bzw. 7 Tage alte Entzündung zur Beobachtung gelangt (s. Abb. 2).

Abb. 2. Die unbehandelte Formalinarthritis des Sprunggelenks zu verschiedenen Zeitpunkten nach 2maliger Injektion in die Planta pedis. (Maßstab 25 : 1.)

- a) 1 Tag, Fibrinöses Gelenksxudat (Ratte 354).
- b) 7 Tage, Beginnende Granulationsgewebsbildung (Ratte 352).
- c) 14 Tage, Zellreiches subsynoviales und periartikuläres Granulationsgewebe. Keine phlegmonöse Infiltration! (Ratte 352.)
- d) 14 Tage, Hochgradige Mesenchymaktivierung bei gleichzeitiger phlegmonöser Infiltration des Granulationsgewebes. Pannus, periostale Knochenneubildung und Subluxation des Talus (Ratte 351).

Abb. 2 a.

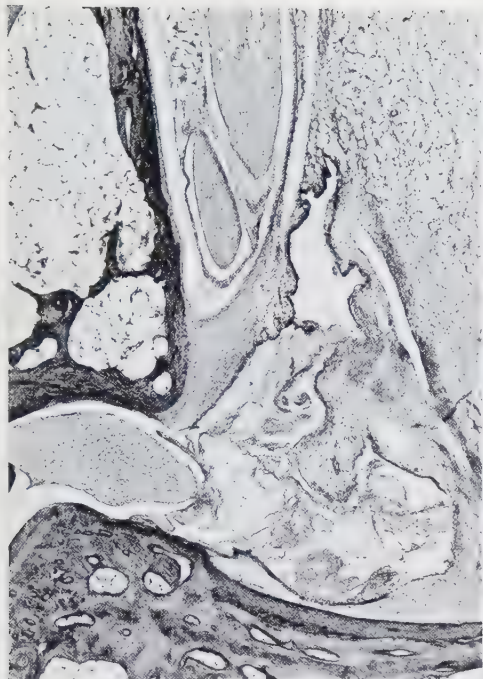


Abb. 2 b.

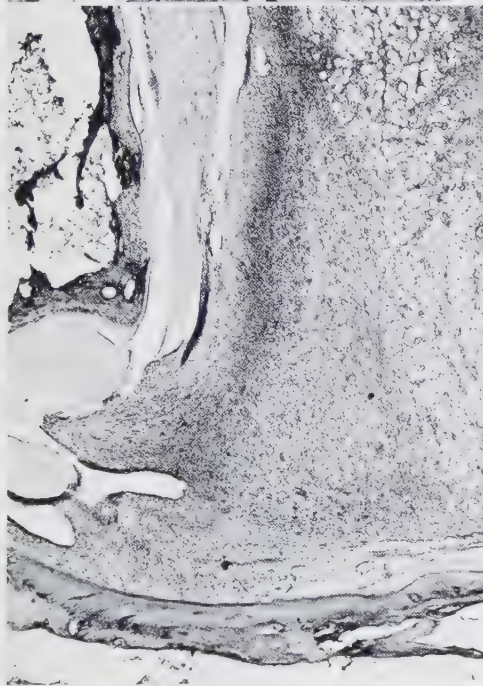
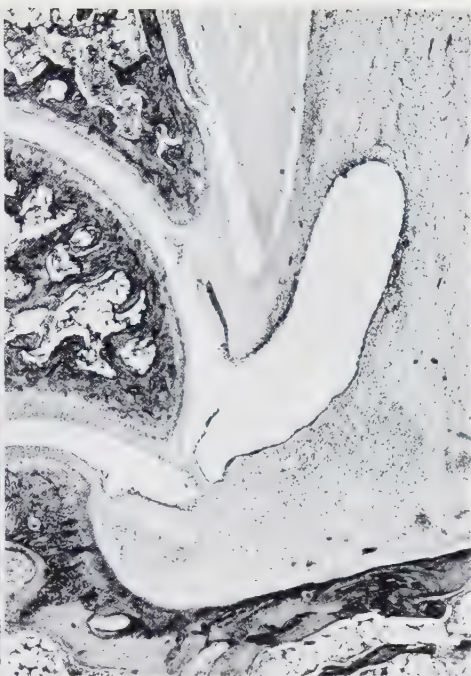


Abb. 2 c.

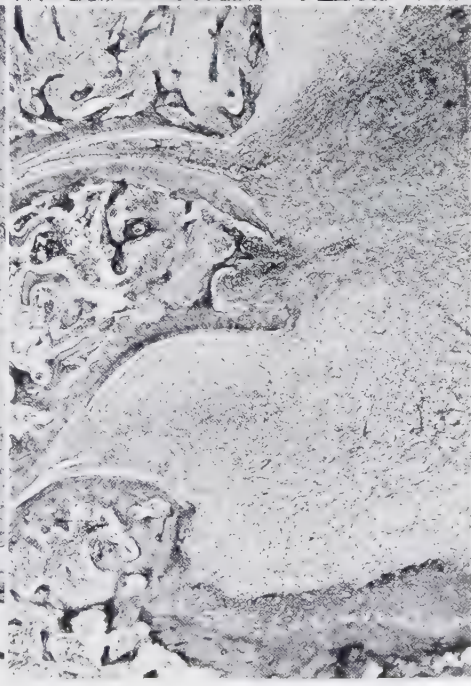


Abb. 2 d.

Äußerlich entwickeln sich (s. Tab. II) recht markante Unterschiede im Ausmaß der lokalen und periartikulären Schwellungen. Drei Tiere zeigen rechts nur eine mäßig derbe, wenig ausgeprägte Auftreibung der Sprunggelenksgegend. Die passive Beweglichkeit ist etwas herabgesetzt. Hingegen findet sich beim Tier Nr. 352 links, 7 Tage nach der 2. Formalininjektion, eine starke, derbe Anschwellung der Sprunggelenke, deren Beweglichkeit dadurch stark eingeschränkt wird. Bei Ratte 351 kommt es nach 14 Tagen zu einer fast knorpelhaften periartikulären Schwellung und zu einer Versteifung der Sprunggelenke. Auffallenderweise zeigen auch bei den übrigen Versuchsgruppen gerade diejenigen Tiere stärkere Schwellungen, die auch Hautulzerationen aufweisen. Eine Erklärung hierfür ergibt erst die *histologische Untersuchung*:

Am Tag nach der 2. Formalininjektion ist die lokale Nekrose noch ausgedehnter geworden. Sie ist wenig scharf gegen das immer noch stark leukocytär infiltrierte umliegende Gewebe abgegrenzt. Im Exsudat sind nun aber zu den gelapptkernigen Leukocyten auch zahlreiche Histioocyten getreten. Die Synovia der Sprunggelenke und das periartikuläre Bindegewebe sind ödematös aufgelockert, von Blutungen und einem leukocytär-histioocytären Exsudat durchsetzt. Im Gelenkspalt liegt reichlich fibrinöses Exsudat (Abb. 2 a). 14 Tage später ist bei 3 Tieren die Nekrose größtenteils durch ein fibroblastäres, locker lymphocytär infiltrierte Narbengewebe ersetzt. An den Sprunggelenken hat sich aber darüber hinaus ein dichtes subsynoviales und periartikuläres Granulationsgewebe entwickelt, das die Synovia pannusartig in den Gelenkspalt drängt. Es besteht aus zahlreichen, engliegenden Fibroblasten, zwischen denen mäßig viele Kollagenfasern ausgeschieden und einige Lymphocyten eingestreut sind. Gelapptkernige Leukocyten fehlen. Das Mesothel ist nicht verdickt, 1- bis 2reihig. Der Gelenkspalt ist frei (Abb. 2 c und 3).

Beim 4. Tier (Nr. 351), das die ausgesprochenste Schwellung zeigt, ist das mikroskopische Bild an der Injektionsstelle prinzipiell gleich. Abb. 2 d läßt jedoch die außerordentlich starke Wucherung des peri- und paraartikulären Mesenchyms erkennen, die zu einer Subluxation des Talus und zu einer Pannusbildung im oberen und unteren Sprunggelenk geführt hat. Auch das Periost der angrenzenden Knochen ist mobilisiert worden. Die Reizung hat zu ausgedehnten subperiostalen Knochenneubildungen und zu einer Markfibrose geführt. Im Gegensatz zu den übrigen Versuchstieren ist das fibroblastäre Granulationsgewebe dicht durchsetzt mit gelapptkernigen Leukocyten, bis zur Bildung von Mikroabszessen. Die kollagenen Bindegewebsfasern sind durch ein beträchtliches Ödem auseinandergedrängt. Das Sprunggelenksmesothel ist mäßig verdickt und größtenteils von einem fibrinösleukocytären Exsudat belegt (Abb. 4).

2. Der Einfluß von Nebennierenrindensteroiden und Ascorbinsäure auf die akute und chronische Formalinentzündung.

a) akute Formalinentzündung.

Die Beurteilung der Hautrötung und der Pfotenschwellung an Hand der photographischen Schattenbilder ergibt mäßig ausgeprägte Unterschiede zwischen den einzelnen Versuchsgruppen (Tab. I). Sicher vermindert, aber nicht gänzlich verhindert wird die Schwellung durch Cortisonvorbehandlung. Inner-

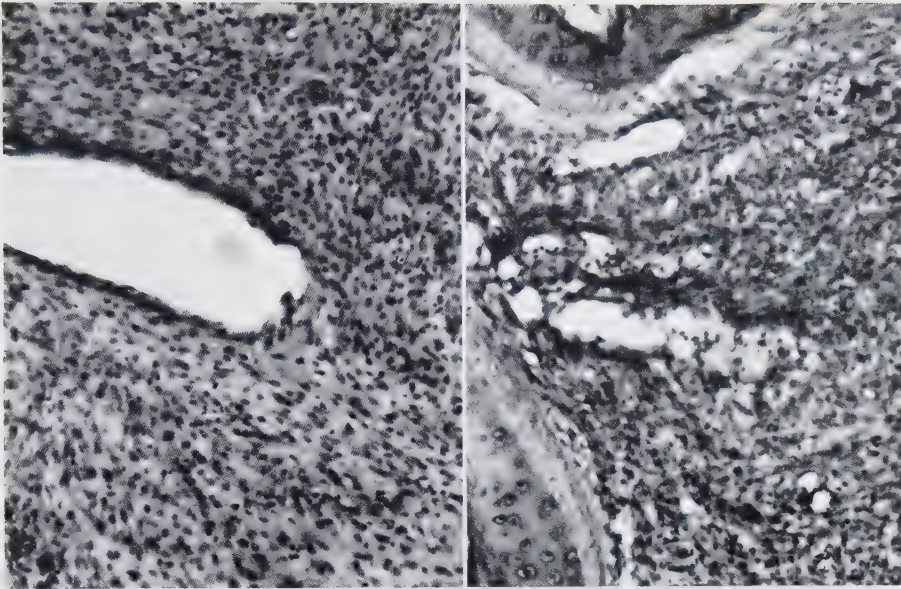


Abb. 3.

Abb. 4.

Abb. 3. Unbehandelte Formalinarthrititis *ohne* phlegmonöse Infiltration. Sprunggelenk-Synovia 14 Tage nach der 2. Formalininjektion. Ratte 352. Maßstab 120 : 1.

Abb. 4. Unbehandelte Formalinarthrititis *mit* phlegmonöser Infiltration. Sprunggelenk-Synovia 14 Tage nach der 2. Formalininjektion. Ratte 351. Maßstab 120 : 1.

halb der einzelnen Gruppen fällt die Reaktion, im Gegensatz zur chronischen periartikulären Entzündung recht einheitlich aus.

Die *histologische Untersuchung* ergibt einheitlich eine akute *Nekrose*. Markante Unterschiede ergeben sich jedoch in der entzündlichen Reaktion des Gefäß-Bindegewebs-Apparates: *DCA allein vermag diese Reaktion in keiner Weise herabzusetzen*. Bei allen Tieren dieser Gruppe sind Ödem und leukocytaire Durchtränkung gleich ausgeprägt wie bei den Kontrolltieren. Auch die *kombinierte Behandlung mit DCA + AS ändert an diesem Bilde nichts*. Hohe *Ascorbinsäuredosen* haben bei den adrenalectomierten nur eine angedeutete, bei den intakten Tieren aber eine deutliche Wirkung. Die adrenalectomierten Tiere (Gruppe 3) reagieren mit einem starken Ödem und einer ausgeprägten Mobilisation von Histiocyten. Die leukocytaire Exsudation ist etwas gedrosselt. Bei den *normalen*, AS-behandelten Tieren sind entsprechend dem makroskopischen Befund Ödem und leukocytaire Durchtränkung gegenüber den Kontrolltieren sicher vermindert.

In weit höherem Maße ändert sich das Bild jedoch durch *Cortisonvorbehandlung*, so daß diese Versuchsgruppe sich von allen übrigen deutlich unter-

TABELLE I.

Akute Formalinentzündung.

Befund 2 Std. nach Formalininjektion in die Planta pedis der linken Hinterpfote.

Versuchsgruppe Vorbehandlung	Tier Nr.	Schwellung Rötung	Nekrose	Histologischer Befund Ödem	Leukocytäre Infiltration	Histio- cyten
1						
<i>Kontrollen</i>	351	++	+	++	+++	+
Intakte Tiere	353	++	+	++	++	+
	359	+++	+	+++	++	+
2	360	+++	+	++	++	+
<i>DCA</i>	361	+++	+	++	++	++
Adrenektomie	362	+++	+	++	++	—
	363	++	+	++	++	—
3	364	++	+	++	+	+
<i>AS</i>	365	+	+	++	(+)	+
Adrenektomie	366	++	+	++	+	—
	355	(+)	+	(+)	(+)	—
4	356	(+)	+	+	+	—
<i>AS</i>	357	+	+	+	+	—
Intakte Tiere	358	(+)	+	++	+	—
	371	+++	+	++	+++	+
5	372	+++	+	++	+++	+
<i>DCA+AS</i>	373	+++	+	+	++	+
Adrenentomie	374	+++	+	++	+++	++
	367	(+)	+	(+)	—	+
6	368	—	+	—	—	(+)
<i>Cortison</i>	369	+	+	+	—	—
Adrenektomie						
Erklärung: — negativer Befund + positiver Befund						
(+) schwach positiver Befund ++ stark positiver Befund						
Befund +++ sehr starker Befund						

scheidet. Zur Nekrose sind auffällige Blutungen getreten. Darunter mischen sich in der Nähe von Gefäßen einige gelapptkernige Leukocyten. Aber schon unmittelbar neben Nekrose und Blutungsherden lassen sich im Gewebe keine gelapptkernigen Leukocyten mehr finden. Diese fehlen auch in der Subcutis und im paraartikulären Bindegewebe der Sprunggelenke. Von einer geringen ödematösen Auflockerung abgesehen, erscheint hier somit das Gewebe intakt (Abb. 6).

b) *chronische Formalinentzündung (Formalinarthritis).*

Die äußerliche Beurteilung von Gelenkschwellung und Ulcerationen führt zu keinen vergleichbaren Resultaten. Ich verzichte deshalb auf ihre Beschreibung. Unter DCA fällt auf, wie bei allen Tieren die Gelenkschwellungen zunächst etwas zurückgehen, um dann vom 7. Behandlungstag an deutlich zuzu-

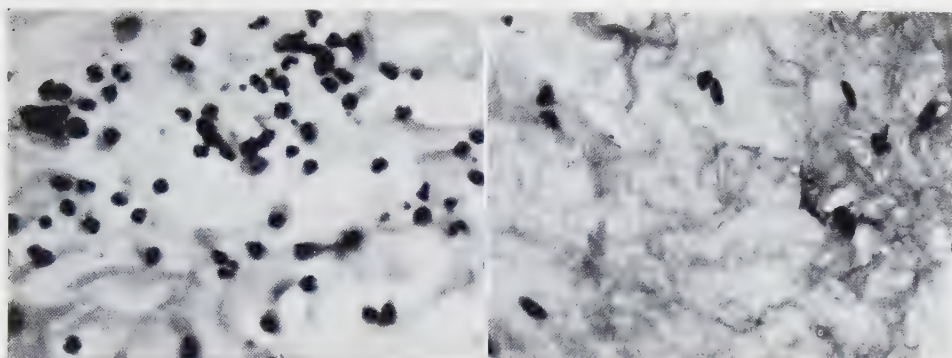


Abb. 5.

Abb. 6.

Abb. 5. Akute Formalinentzündung 2 Stunden nach Injektion. Ödem und Infiltration mit geklapptkernigen Leukocyten, paraartikuläre Weichteile. Ratte 351. Maßstab 180 : 1.

Abb. 6. Paraartikuläre Weichteile 2 Stunden nach Formalininjektion. Vorbehandlung mit *Cortison* (17 Tage lang 2,5 mg tägl.). Geringgradiges Ödem, völliges Fehlen geklapptkerniger Leukocyten. Ratte 369. Maßstab 180 : 1.

nehmen. Auf die Auswirkungen der hohen Hormon- und Vitamingaben an den übrigen Organen und auf den Allgemeinzustand der Versuchstiere gehe ich nicht ein. Nur ein Tier starb vor Versuchsabschluß am 16. Tag (Nr. 370, Cortisonbehandlung).

Die *histologische Beurteilung* gliedere ich in folgende Befunde (Tab. II): 1. *Befund an der Injektionsstelle*, 2. *Befund am periartikulären Bindegewebe der Sprunggelenke*, 3. *Befund an den übrigen Gelenken* (Kniegelenke, Sprunggelenke und kleine Fußgelenke beidseits). Beurteilt wird hier, ob sich Anhaltspunkte für eine DCA-Polyarthrits finden oder nicht. Dabei kommt es natürlich an der linken Pfote zu einer Überlagerung durch die akute, an der rechten Pfote durch die chronische Formalinentzündung. Auf eine Beschreibung der herdförmigen DCA-Synovitis, -Periarthritis und -Periarteriitis verzichte ich und verweise auf die eingehende Darstellung von *Pirozynski* und *Akert* (30). Da die histologischen Befunde, mit wenigen Ausnahmen, innerhalb der einzelnen Gruppen recht einheitlich sind, lassen sie sich gesamthaft beschreiben.

1. *Der Einfluß von DCA auf die chronische Formalinarthritis (Versuchsgruppe 2)*: Bei den mit DCA allein behandelten Tieren finden sich an der Injektionsstelle noch ganz vereinzelte Nekrosen. Großenteils sind diese jedoch durch ein fibroblastenreiches Granulationsgewebe ersetzt. Zu einer eigentlichen Bindegewebsproliferation ist es aber auch im periartikulären und im paraartikulären Gewebe der Sprunggelenksgegend gekommen. Das Granulationsgewebe ist sehr zellreich, und zwischen den einzelnen Fibrocyten und Fibroblasten sind mäßig viel kollagene Bindegewebsfasern ausgeschieden. Bei allen Tieren findet sich eine lockere Durchsetzung mit Lymphocyten, bei einem Tier (Nr. 360) auch mit geklapptkernigen Leukocyten, jedoch ohne Bildung von Mikroabszessen. In einem Fall hat die Mesenchymaktivierung auch angrenzende Teile

TABELLE II.
Chronische Formidinetzündung (Formidinarthritis). Befund 14 Tage nach 2maliger Formalininjektion in die Planta pedis der rechten Hinterpfote.

Versuchsgruppe Behandlung	Tier Nr.	Makroskop. Befund		Injektionsstelle			Histologischer Befund Sprunggelenk						Übrige Gelenke			
		Schwellung	Flaumnekrose Tilvus	Nekrose	Leukocytläre Infiltration	Vernarbung	Nekrose	Leukocytläre Infiltration, Abscedierung	Synovitis, Gelenkexsudat	Histiocyten	Fibroblasten	Pannus	Kollagene intercellulär- substanz	Synovitis *	Periarthritis *	Periarthritis *
1 Kontrollen Intakte Tiere	351	++	++	(+)	++	+	—	++	+	(+)	++	+	(+)	—	—	—
	352	+	—	—	—	++	—	—	(+)	(+)	++	—	—	—	—	—
	353	+	—	(+)	—	++	—	—	(+)	(+)	++	—	—	—	—	—
	354	+	—	+	—	+	—	+	—	—	++	—	(+)	—	—	—
2 DCA Adrenektomie	359	++	—	(+)	—	++	—	—	*	—	++	+	+	+	+	+
	360	++	(+)	+	+	++	—	(+)	*	(+)	++	—	—	—	+	+
	361	++	—	(+)	—	++	—	—	*	+	++	—	—	—	—	—
	362	++	—	(+)	—	++	—	—	*	—	++	—	+	+	—	—
3 AS Adrenektomie	363	(+)	—	(+)	—	+	—	—	—	(+)	++	+	++	—	—	—
	364	+	+	(+)	—	++	—	—	—	(+)	++	—	++	—	—	—
	365	(+)	—	+	—	+	—	—	—	—	+	—	++	—	—	—
	366	+	—	+	—	+	—	—	—	(+)	++	—	++	—	—	—
4 AS Intakte Tiere	355	+	—	+	—	++	—	—	—	—	+	+	+	—	—	—
	356	(+)	—	—	—	+	—	(+)	—	—	++	—	++	—	—	—
	357	(+)	—	(+)	—	+	—	—	—	—	++	—	++	—	—	—
	358	(+)	—	+	—	++	—	—	(+)	+	+	—	++	—	—	—
5 DCA + AS Adrenektomie	371	+	—	(+)	—	++	—	—	*	+	++	+	++	+	+	+
	372	++	+	+	(+)	++	—	(+)	(*)	(+)	++	+	++	—	—	—
	373	++	—	(+)	—	++	—	—	(*)	(+)	++	—	++	—	+	+
	374	++	(+)	+	(+)	++	—	(+)	*	—	++	—	++	+	—	—
6 Corlison Adrenektomie	367	++	+	++	++	—	+	++	++	+	—	—	—	—	—	—
	368	—	—	+	—	+	—	—	—	+	(+)	—	—	—	—	—
	369	—	—	++	—	—	++	—	—	+	—	—	—	—	—	—
	370	+	(+)	+++	++	—	++	++	++	+	—	—	—	—	—	—

Zeichenerklärung: Siehe Tabelle I. * = DCA-Entzündung

Abb. 7 a.

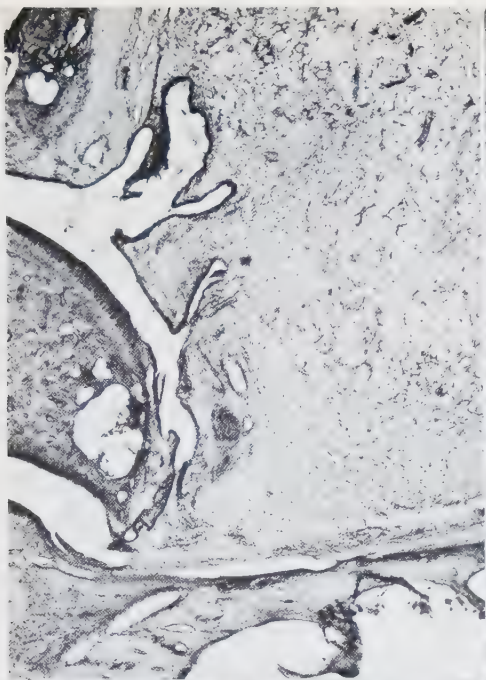


Abb. 7 b.

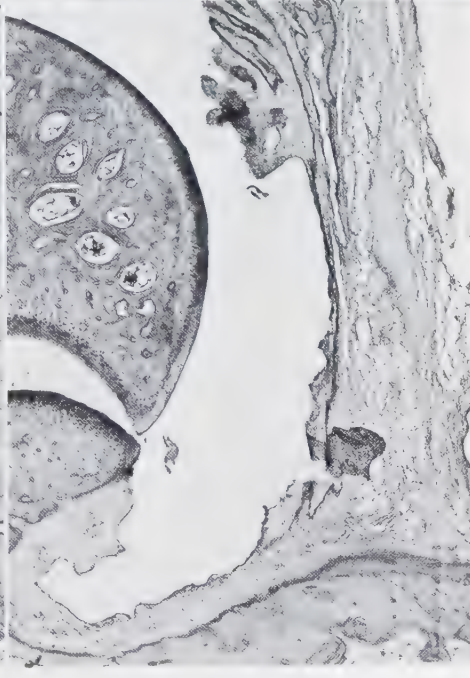
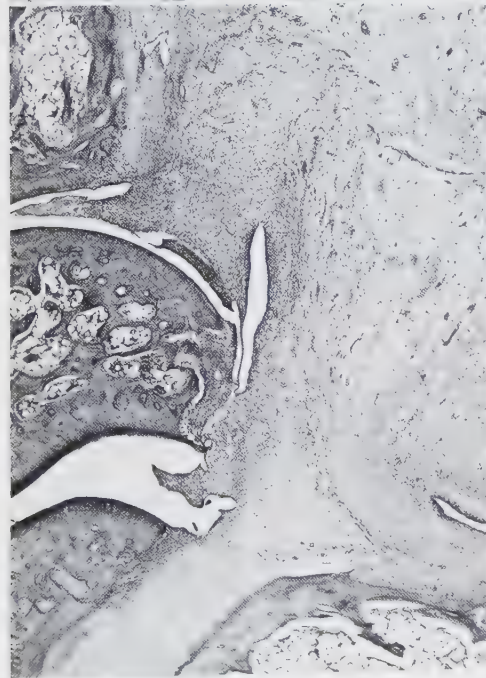
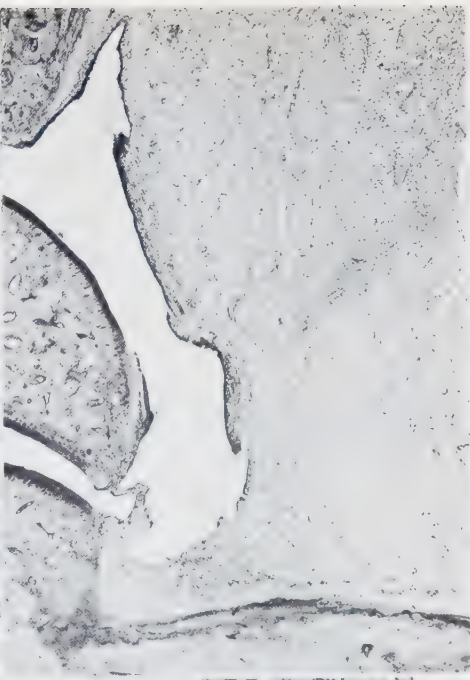


Abb. 7 c.

Abb. 7 d.

Abb. 7. Formalin-arthritis der Sprunggelenke 14 Tage nach 2maliger Formalin-injektion in die Planta pedis.

- a) DCA, 1 mg tägl. (17 Tage). Ratte 361.
- b) AS, 20 mg tägl. (17 Tage). Ratte 364.
- c) DCA, 1 mg + AS, 20 mg tägl. 17 Tage. Ratte 374.
- d) Cortison, 2,5 mg tägl. (17 Tage). Ratte 368. Maßstab 25 : 1.

des Periosts ergriffen. Besonders zellreich ist das Granulationsgewebe unter dem verdickten und schlecht abgesetzten Synovialesothel, das polsterförmig aufgeworfen wird (Abb. 7 a und 8).

Bei 3 von 4 Tieren finden sich in wechselndem Ausmaß Zeichen der DCA-Polyarthritits, in 2 Fällen auch typische Periarteriitiden. Neu ist gegenüber den Kontrolltieren, daß das periartikuläre Granulationsgewebe und teils auch das lokale Narbengewebe sich um die kleinen Arterien, oft zwiebelschalenartig, verdichtet und vermehrt von Lymphocyten durchsetzt ist. Die Intima ist dabei häufig völlig hyalin-nekrotisch und verdickt, die Media und Adventitia mit Lymphocyten dicht infiltriert (Abb. 9).



Abb. 8.



Abb. 9.

Abb. 8. Formalinarthritis des Sprunggelenks unter DCA (1 mg tägl. während 17 Tagen). Verdicktes Mesothel über dem dichten synovialen Granulationsgewebe, Ratte 359. Maßstab 120 : 1.

Abb. 9. Paraartikuläres Granulationsgewebe der Sprunggelenksgegend 14 Tage nach 2maliger Formalininjektion in die Planta pedis. Hyalinose und Periarteriitis kleiner Arterien nach DCA-Behandlung (17 Tage 1 mg tägl.) Ratte 360. Maßstab 120 : 1.

2. Der Einfluß von AS auf die chronische Formalinarthritis.

a) *Adrenektomierte Tiere (Versuchsgruppe 3)*: Nur bei einem Tier ist die Injektionsstelle noch über größere Strecken nekrotisch, sonst finden sich lediglich einzelne in Abbau befindliche Muskelfasern. Dabei hat sich ein solides, zellreiches, doch wenig ausgedehntes Narbengewebe entwickelt. Um die Sprunggelenke zeigt sich eine mittelkräftige Bindegewebsproliferation, die an Aus-

dehnung derjenigen der Kontrollen entspricht. Das lokale und periartikuläre, frisch gebildete Granulationsgewebe ist aber deutlich weiter differenziert: neben jüngeren, ovalären Fibroblasten liegen, oft zu breiten Bändern geordnet, reichlich schmale, spindelige Fibrocyten mit dichterem Kernchromatin. Dazwischen haben sich recht breite Bündel von kollagenen Bindegewebsfasern abgelagert. Dadurch erscheint das Granulationsgewebe zellärmer und reifer (Abb. 7 b und 10). Eine stärkere Fibroblastenreizung findet nicht statt. Das Granulationsgewebe ist nur geringgradig lymphocytär infiltriert. Die Sprunggelenkssynovia ist trotz der subsynovialen Bindegewebswucherung nur bei einem Tier stellenweise verbreitert, im übrigen aber zart. Auch an den übrigen Gelenken lassen sich keine Entzündungsprozesse feststellen.

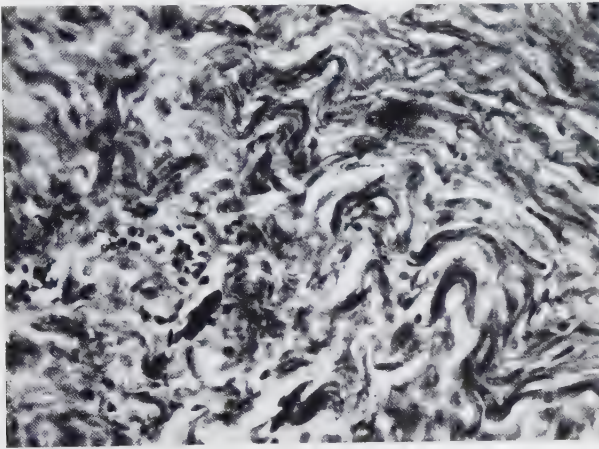


Abb. 10. Formalinarthritis des Sprunggelenks unter hohen AS-Dosen (17 Tage 20 mg tägl.) Adrenektomie bds. 4 Tage vor Versuchsbeginn. Periartikuläres Granulationsgewebe weitgehend differenziert mit breiten Kollagenfasern. Ratte 364. Maßstab 180 : 1.

b) *Normale Tiere (Versuchsgruppe 4)*: Der histologische Befund stimmt mit demjenigen der vorhergehenden Gruppe so stark überein, daß sich die eingehende Beschreibung erübrigt.

3. *Der Einfluß von DCA + AS auf die chronische Formalinarthritis (Versuchsgruppe 5)*: Die kombinierte Behandlung mit DCA und AS führt zu keiner weiteren Auswirkung auf den histologischen Befund (Abb. 7 c). An der Injektionsstelle sind bei 2 Tieren noch Nekrosen feststellbar. Diese sind durch einen schmalen Saum von Kerntümmern und gelapptkernigen Leukocyten begrenzt. Von hier ausgehend ist die Subcutis des Fersen- und Wadengebietes locker diffus leukocytär infiltriert. Diese Infiltration reicht aber nirgends in die tieferen Gewebsschichten. Das reparative Granulationsgewebe besteht aus zahlreichen Fibroblasten, Fibrocyten und schmalen Kollagenfasern. Im Gebiet der Sprunggelenke finden sich keine Nekrosen, dafür ein ausgedehntes, unscharf

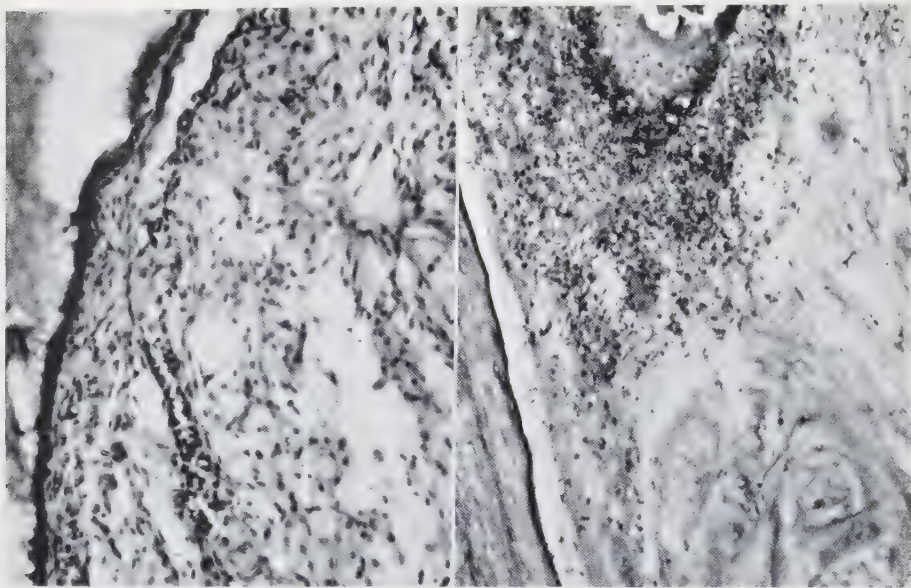


Abb. 11.

Abb. 12.

Abb. 11. Sprunggelenkssynovia 14 Tage nach 2maliger Formalininjektion in die Planta Pedis unter *Cortison* (17 Tage 2,5 mg tägl.). Hemmung der «Formalin-arthritis»: Fehlendes Granulationsgewebe. Geringe Vermehrung histiocytärer Rundzellen. Ratte 368. Maßstab 120 : 1.

Abb. 12. Ausgedehnte Nekrosen im Injektionsgebiet, 14 Tage nach 2maliger Formalininjektion. Hemmung der Gewebereaktion und Vernalbung durch *Cortison* (17 Tage 2,5 mg tägl.). Ratte 370. Maßstab 120 : 1.

begrenztes, lymphocytär infiltriertes Granulationsgewebe. Es erscheint para-artikulär durch seinen Kollagenreichtum eher zellarm, besteht aber besonders um die kleineren Arterien herum und unter dem Gelenkspalt aus zahlreichen, dichtliegenden, ovalären Fibroblasten. Sie verdichten sich zu einem mehrreihigen Mesothel, dessen oberste Lagen oft abgeschilfert oder mit Fibrin belegt sind. Im Gelenkspalt liegt gelegentlich spärlich fibrinös-lymphocytäres Exsudat. Auch an anderen Gelenken findet sich bei 3 Tieren eine eindeutige DCA-Synovitis, vereinzelt auch periarthritische und periarterielle Entzündungsherde.

5. *Der Einfluß von Cortison auf die chronische Formalinarthritis* (Versuchsgruppe 6): Das Injektionsgebiet ist außerordentlich stark nekrotisch zerfallen. Einzelne Muskelfaserbündel und thrombosierte Gefäße sind noch als Schattenstrukturen erkennbar. Daneben liegen aber auch ausgedehnte homogene Nekrosefelder mit spärlichen Kerntrümmern. Sie reichen häufig bis in das peri-artikuläre Gebiet der Fußwurzel- und Sprunggelenke. Gegen das intakte Gewebe sind sie unscharf begrenzt. Dieses ist sowohl in der Plantargegend wie um die Sprunggelenke auffallend reich an großen rundlichen Histiocyten mit breitem, homogenem acidophilem Cytoplasma und großen, chromatinarmen Kernen.

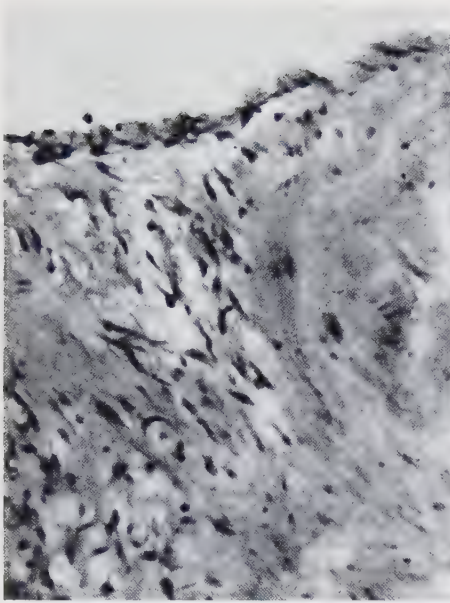


Abb. 13.

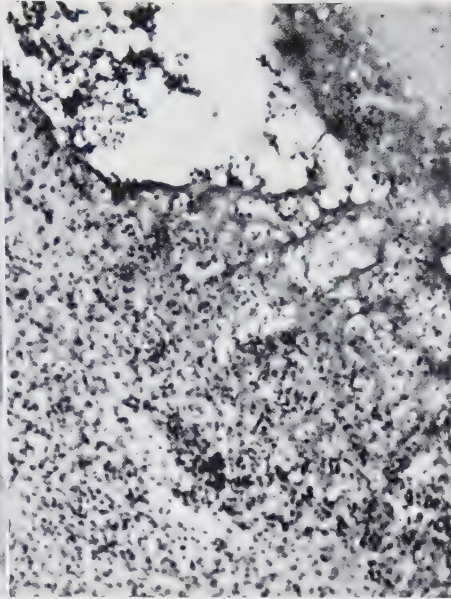


Abb. 14.

Abb. 13. Nekrose der Synovia eines Fußwurzelgelenks, 14 Tage nach 2maliger Formalininjektion. *Cortison*-Behandlung (17 Tage 2,5 mg tägl.). Schmalen, lokaler Fibroblastensaum. Ratte 369. Maßstab 180 : 1.

Abb. 14. Dichte, phlegmonöse Infiltration der Sprunggelenkssynovia und fibrinös-leukocytäres Gelenkexsudat bei fehlender Reaktion des ortständigen Mesenchyms, 14 Tage nach 2maliger Formalininjektion und unter *Cortison* (17 Tage 2,5 mg tägl.). Ratte 370. Maßstab 120 : 1.

Häufiger als bei den Kontrollen finden sich auch große Mastzellen, deren Cytoplasma dicht basophil granuliert ist. Im übrigen erscheinen aber bei zwei Tieren (Nr. 368 und 369) das umliegende Gewebe und das periartikuläre Bindegewebe durchaus intakt (Abb. 7 d und 11). Im Randgebiet der Nekrosen ist das Cytoplasma der Histiocyten häufig in die Länge gezogen und zeigt vereinzelt Ausläufer. Diese spärlichen jungen Fibroblasten liegen aber sehr locker in einer homogenen, ödematösen Grundsubstanz. Kollagenfasern sind keine abgelagert (Abb. 12 und 13).

Die beiden anderen Tiere dieser Versuchsgruppe bieten ein stark verändertes Bild. Hier ist das umliegende, besonders aber das subsynoviale Bindegewebe der kleinen Pfortengelenke und der Sprunggelenke außerordentlich dicht durchsetzt mit Lymphocyten, Plasmazellen und gelapptkernigen Leukocyten. Letztere sind häufig in Zerfall begriffen, ohne daß es zu eigentlicher Abszedierung käme. Gelapptkernige Leukocyten und mononukleäre Rundzellen sind ungefähr gleich zahlreich. Das Gewebe ist, besonders bei Tier Nr. 367, ödematös aufgelockert. Die Gelenkspalten der Sprunggelenke sind so dicht mit einem fibrinös-leuko-

cytären Exsudat gefüllt, daß die Synovia teilweise nicht mehr abgrenzbar ist (Abb. 14). Wie bei den beiden erstbeschriebenen Tieren finden sich neben den Entzündungszellen zahlreiche rundliche und ovaläre Histiocyten. Fibroblasten sind noch seltener zu finden, Kollagenfasern werden keine abgelagert. Die Interzellularsubstanz erscheint bei allen Tieren eigenartig glasig und färbt sich schwach basophil.

Diskussion.

Die Injektion von 2%igem Formalin unter die Plantaraponeurose der Hinterpfote von Albinoratten bewirkt eine sofortige lokalisierte Gewebsnekrose, wohl infolge der eiweißfällenden Wirkung des Formalins. Die Muskelfasern verquellen und verlieren ihre fibrilläre Struktur, die Bindegewebsfasern werden aufgesplittert und verwaschen. Die Zellkerne zerfallen oder werden blasig aufgetrieben. Bei der *normalen, unbehandelten Ratte* reagiert der Gefäß-Bindegewebs-Apparat auf diesen Schaden einerseits mit Exsudation von Ödemflüssigkeit und gelapptkernigen Leukocyten, anderseits mit einer Aktivierung der ruhenden Wanderzellen, indem reichlich Histiocyten auftreten. Diese klassische Reaktion erstreckt sich auf das subkutane Gewebe der ganzen Pfote und das periartikuläre Bindegewebe der Sprunggelenksgegend. Einige Tage nach der zweiten Formalininjektion ist die leukocytäre Reaktion noch deutlicher, die Nekrosen sind ausgeprägter; zugleich setzt schon die Demarkation ein, und es zeigt sich eine verstärkte histio-monocytäre Reaktion. Untersucht man die Pfoten nach 2 Wochen, so sind bei unseren Tieren die Nekrosen lokal größtenteils durch ein junges, zellreiches Granulationsgewebe ersetzt. Dieses erstreckt sich auch auf das periartikuläre Gebiet der kleinen Fußgelenke und insbesondere auf die Sprunggelenksgegend. Im Winkel zwischen dem langgestreckten Calcaneus und dem unteren Tibia-Ende liegt gewöhnlich ein sehr lockeres, von reichlich Fettgewebe durchzogenes Bindegewebe, das nun durch ein wechselnd straffes, zellreiches Granulationsgewebe ersetzt ist. Dieses verdichtet sich besonders unter der Synovia der Sprunggelenke zu dicken Polstern, die oft zungenartig in den Gelenkspalt hineinragen. Man gewinnt den Eindruck einer intensiven Mesenchymaktivierung. Dabei hat dieses proliferierende Gewebe mit einigen Lymphocyteninfiltraten gewöhnlich keinen stark entzündlichen Charakter. Die Interzellularsubstanz fällt nicht besonders auf. Zwischen den recht dicht liegenden jungen Fibroblasten mit längsovalen, mäßig chromatin-dichtem Kern finden sich zarte Kollagenfasern.

Äußerlich besteht meist nur eine mäßige Auftreibung der Gelenksgegend. Bei stärkerer Weichteilschwellung findet man neben der Bindegewebsproliferation eine dichte Durchdringung mit gelapptkernigen Leukocyten und eine ödematöse Auflockerung des Gewebes sowie eine trockene, bräunlich verschorfte Hautnekrose oder ein Ulcus. So glaube ich schließen zu dürfen, *daß in diesen Fällen zur «Formalinentzündung» eine Infektion mit phlegmonöser Auftreibung des Gewebes getreten ist.*

Das Formalin allein führt zu einer akuten, unspezifischen, einfachen Entzündung und insbesondere nach mehrmaliger Injektion, *über den bloßen Ersatz von nekrotischem Gewebe durch Granulationsgewebe hinaus*, zu einer *chronisch proliferativen Entzündung oder Mesenchymaktivierung* im lockeren periartikulären Bindegewebe der Sprunggelenke, auch wenn die Formalininjektion unter die Plantaraponeurose erfolgt. Ob diese Lokalisation rein topographisch bedingt sei durch die Expansionsmöglichkeit oder schließlich durch eine besondere Entzündungsbereitschaft, wie *Selye* (32) glaubt, läßt sich nur vermuten. In diesem Sinne, aber auch *nur* in diesem, kann man von einer *Formalinarthritis* sprechen. Ihrem völlig unspezifischen Charakter Rechnung tragend, halte ich es nicht für angängig, die akute Formalinentzündung mit dem akuten Gelenkrheumatismus und die chronische Formalinarthritis mit der «rheumatoiden» Arthritis, d. h. dem chronischen Gelenkrheumatismus, auch nur zu vergleichen, wie dies *Selye* (32) tat. Insbesondere fehlt dieser einfachen Gewebsreaktion auch jedes allergische Moment, das als pathogenetischer Faktor heute bei rheumatischen Entzündungen berücksichtigt werden muß. Dieses müssen wir uns vor allem vor Augen halten, wenn wir im Tierversuch Substanzen prüfen wollen, die beim Menschen eine antiarthritische oder antirheumatische Wirkung entfalten sollen. Bei einem Testversuch, wie der Formalinarthritis der Ratte, müssen wir uns im klaren sein, was im Gewebe eigentlich vorgeht und welche Vorgänge wir beeinflussen; und das können wir nur durch die *histologische Untersuchung*.

Aus dem bisher Gesagten ergibt sich als weiterer Grund für die Unzulänglichkeit der bloß makroskopischen Beurteilung *die beträchtlichen Schwankungen im Ausmaß der Gelenkschwellungen* auch unter gleichen Versuchsbedingungen. Der mikroskopische Befund zeigt, daß sie durch eine, ebenfalls wechselnd starke, zusätzliche abszedierende oder phlegmonöse Entzündung bedingt

ist. Die Annahme einer wechselnden Reaktionsbereitschaft des Mesenchyms auf die Formalinneekrose bei einzelnen Tieren oder einzelnen Rattenstämmen (persönliche Mitteilung von *Groß*) erübrigt sich damit. Andererseits ergibt sich die Notwendigkeit, beim Vergleich verschiedener Versuchsgruppen jede histologische Einzelheit mitzubersichtigen, wenn man nicht aus großen Versuchsreihen die Tiere mit und ohne Superinfektion auslesen und nur die passenden miteinander vergleichen will. Letzteres ist zu willkürlich.

Überblicken wir nun die Gewebsreaktionen unter den verschiedenen Behandlungsmethoden unserer Versuchsreihe, so finden sich eindeutige Veränderungen im Entzündungsbild nur bei den mit *Cortison* behandelten Tieren. Die Formalininjektion zwei Stunden nach der letzten Cortison-Injektion (also nach massiver, 17 Tage dauernder Vorbehandlung mit 2,5 mg tägl.) führt zwar zu den gleichen Nekrosen wie bei den Kontrolltieren, die akut-entzündliche Reaktion wird jedoch, von einem geringen Ödem abgesehen, hochgradig gehemmt. Die *Hemmung der Leukocytenmigration* ist sicher eine Wirkung des Cortisons. Völlig unterdrückt wird jedenfalls ihre Ausbreitung in das umliegende Gewebe, und die Diapedese durch die Gefäßwand wird sehr stark gehemmt. Um den Mechanismus dieser Wirkung abzuklären, ist unsere Methode zu grob. Es wäre zunächst an eine antagonistische Hemmung der bei der Gewebsnekrose entstehenden Leukotaxine (*Menkin*) zu denken. Die Diffusion dieser Stoffe könnte aber auch durch eine Membrandichtung gehemmt werden. Eine solche Verminderung der Permeabilität durch Cortison ist durch *Seifter, Baeder und Begany* (59) experimentell nachgewiesen. Ferner ist an die Hemmung der Hyaluronidase durch Cortison zu erinnern (*Winter und Fletcher*, 60). Die Ausbreitung von Entzündungsprozessen wird offenbar durch dieses Ferment gefördert.

Das Gewebsbild 14 Tage nach erfolgten Formalininjektionen läßt sich wohl damit erklären, daß *Cortison die Vermehrung und Differenzierung der Fibroblasten* hemmt. Die ortsständigen Histiocyten werden zwar mobilisiert, jedoch unterbleibt offensichtlich ihre Umwandlung zum Fibroblast oder gar zum Fibrocyt. So unterbleibt auch die Vernarbung der nekrotischen Gewebsmassen und die Bildung eines zellreichen Granulationsgewebes wie bei den Kontrolltieren. Diese Beobachtung stimmt gut mit Versuchsergebnissen von *Ragan, Howes, Plotz und Blunt* (61) sowie von *Tauben-*

haus und Amromin (62) überein. Ragan wies die Verminderung der Granulationsgewebsbildung bei künstlich gesetzten Wunden nach; Taubenhaus und Amromin zeigten, daß Cortison die Ausbildung eines Granulationsgewebswalles bei Terpentinsabszessen hemmt. Degenerative Veränderungen konnte ich an den Fibroblasten nicht feststellen. Neben den auffällig zahlreichen basophil granulierten Mastzellen fanden sich ganz vereinzelt große histiocytäre Zellen mit groben eosinophilen Granula. Hingegen fand ich im Cytoplasma der jungen Fibroblasten nirgends die von Schneebeli (63) beschriebenen acidophilen Einschlüsse.

An der Interzellulärsubstanz fällt vor allem das Fehlen jeder Kollagenbildung auf. Es kann dies schon eine Folge der fehlenden Fibroblastenentwicklung sein. Es ist aber auch daran zu denken, daß Cortison Eiweißbausteine dem Baustoffwechsel entzieht und der Neoglykogenese zuführt. Die Annahme einer spezifischen Wirkung auf die Mucoproteine (Taubenhaus und Amromin) scheint mir verfrüht.

Der schwere Befund bei 2 Ratten dieser Versuchsgruppe, mit der nahezu schrankenlosen Exsudation von gelapptkernigen Leukocyten und Fibrinausschwitzung, bringt an sich nichts Neues. Die Mesenchymreaktion liegt auch hier völlig darnieder, und gerade dieser Umstand erleichtert Angehen und Ausbreitung einer Infektion von den Hautulzerationen her. Im Gegensatz zur akuten Entzündungsphase vermochten auch hohe Cortisondosen hier eine massive Exsudation nicht mehr hintanzuhalten. Es muß aber dieses Gewebsbild mit der überbordenden Mesenchymaktivierung beim Kontrolltier Nr. 351 verglichen werden (vgl. Abb. 5 und 14).

Anders als Cortison, geradezu gegensätzlich, wirkt sich DCA auf den *chronischen Entzündungsprozeß* aus, während an der akut-entzündlichen Reaktion kein besonderer Unterschied gegenüber den Kontrolltieren zu sehen ist. Ödem und leukocytäre Durchtränkung sind nicht besonders ausgeprägt, trotz der makroskopisch deutlicheren Schwellung. Auch Selye (32) sah unter DCA-Behandlung keine Verstärkung der akuten Formalinentzündung.

Nach 14 Tagen sind die Nekrosen durch ein ungemein zellreiches Narbengewebe ersetzt. Das zusätzlich im Gebiet der Sprunggelenke gebildete Granulationsgewebe besteht aus sehr dicht liegenden, länglichen Fibroblasten mit spärlich Zwischensubstanz.

Die Fibroblastenproliferation wird deutlich stimuliert, ob aber tatsächlich mehr Granulationsgewebe gebildet wird, wie es *Taubenhaus* und *Amromin* (64) an Abszeßmembranen zeigen konnten, läßt unsere Methode nicht sicher feststellen. Hingegen treten schon bei der relativ niedrigen Dosierung von 1 mg täglich, einer Dosis, die ungefähr der 10fachen Erhaltungsdosis entspricht, eindeutige Zeichen der DCA-Polyarthrititis und Periarteriitis auf. *Pirozynski* und *Akert* konnten feststellen, daß das Ausmaß dieser Schädigungen direkt von der Gesamtdosis abhängt. Uns geht es nur darum, festzustellen, ob überhaupt eine solche Arthritis auftritt, so daß wir uns mit der Untersuchung der Knie- und Pfoten Gelenke begnügen können, von denen wir wissen, daß sie fast regelmäßig betroffen werden. Histologisch hat man am rechten Sprunggelenk deutlich den Eindruck eines Summationseffektes der Mesenchymwucherung unter dem Formalinreiz und der subakuten, proliferativen mesenchymalen DCA-Entzündung.

Betrachten wir nun anschließend die Versuchsgruppe, welche *gleichzeitig mit dem DCA hohe intraperitoneale Dosen von Ascorbinsäure* erhielt: aus den histologischen Befunden *ergibt sich, daß diese die DCA-Mesenchymschäden in keiner Weise zu verhindern* vermag. Sie sind ebenso stark, teilweise sogar stärker ausgeprägt als bei reiner DCA-Behandlung. Auffällig ist die sehr gute Vernarbung der Nekrosen und der Kollagenreichtum des periartikulären Granulationsgewebes. *Die kombinierte Behandlung mit DCA und AS wirkt sich somit geradezu in entgegengesetzter Richtung aus wie Cortison.*

Die Wirkung *hoher Ascorbinsäuredosen* ist bei adrenalektomierten und intakten Tieren prinzipiell gleich. Die Verminderung der Gelenkschwellung, die schwächere Exsudation gelapptkerniger Leukocyten und die geringere ödematöse Durchtränkung sind sichere Zeichen einer entzündungshemmenden Wirkung, die allerdings nicht den Grad derjenigen des Cortisons erreicht. Die Vernarbung ist sehr gut und erscheint gegenüber den Kontrolltieren beschleunigt. In der Sprunggelenksgegend kommt es zu einer kräftigen Mesenchymaktivierung. Gegenüber den Kontrolltieren und im Gegensatz zu den DCA-behandelten Tieren ist die Stimulation der Fibroblasten geringer. Dafür kommt es zur Bildung einer sehr kräftigen Interzellulärsubstanz mit breiten Kollagenfasern, zwischen denen reife, spindelige Fibrocyten liegen. Die geringere Aus-

dehnung des neugebildeten Granulationsgewebes bei den normalen Ratten beruht möglicherweise auf einer endogenen Ausschüttung von Nebennierenrindensteroiden.

Aus zahlreichen experimentellen und klinischen Arbeiten, ich erwähne nur diejenigen von *Lanmann* und *Ingalls* (65) und *Lund* und *Grandon* (66), geht hervor, daß bei Vitamin-C Mangel die Wundheilung auf besondere Weise verzögert ist. Man beobachtet dabei die Bildung eines lockeren, fibroblastenreichen Granulationsgewebes, das durch den völligen Mangel kollagener Interzellularsubstanz auffällt. Dasselbe zeigten schon *Wolbach* (67) und neuestens auch *Pirani*, *Bly* und *Sutherland* (68) in der schon eingangs erwähnten, aufschlußreichen Arbeit. Diese Befunde stimmen mit meiner Beobachtung insofern überein, als daß ich mit hohen Dosen des Vitamins ein kollagenreicheres Granulationsgewebe erziele als bei den nicht behandelten Kontrolltieren.

Da wir keinen Unterschied zwischen intakten und nebennierenlosen Tieren feststellen können, müssen wir annehmen, daß die Wirkung der AS *nicht über die Nebenniere geht*, sondern unmittelbar oder auf andern Wegen den Gewebsaufbau beeinflußt. Ich habe die Nebennieren der mit AS behandelten Ratten mit denjenigen der Kontrolltiere bei gleichen Versuchsbedingungen verglichen. Die mit AS behandelten Tiere zeigen eine leichte relative Verbreiterung der Zona fasciculata auf Kosten der Zona glomerulosa und reticularis. Besonders die äußeren Fasciculata-Zellen erscheinen fettreicher als bei den Kontrolltieren. In Anbetracht der kleinen Versuchsreihe möchte ich diesen Befund nur erwähnen, ohne daraus irgendwelche Schlüsse zu ziehen.

Wenn sich die entzündungshemmende Wirkung von AS derjenigen des Cortisons in der akuten Phase nähert, so ist doch die Beeinflussung der chronisch proliferativen Entzündung und der Mesenchymwucherung grundsätzlich andersartig. Diese wird nicht gehemmt. Biologisch gesehen, ist jedoch die Wirkung der AS durchaus günstig, indem die Bildung eines soliden Narbengewebes gefördert wird, diejenige des Cortisons aber höchst unzuweckmäßig, wird doch die natürliche Reaktion auf eine massive Gewebszersetzung unterdrückt.

Fassen wir nach dieser Analyse der histologischen Vorgänge unsere Versuchsergebnisse zusammen, um zu den Befunden von *Brownlee* Stellung zu nehmen, so möchten wir den Begriff der

chronischen Formalinarthritis im oben erwähnten Sinn als überschüssige Granulationsgewebsbildung im Bereich der Sprunggelenksgegend aufgefaßt wissen:

1. *Akute Formalinentzündung:*

<i>DCA</i>	Keine Hemmung
<i>DCA + AS</i>	Keine Hemmung
<i>AS</i>	Geringe Hemmung
<i>AS</i> (nicht adrenektomiert)	Geringe Hemmung
<i>Cortison</i>	Fast vollständige Hemmung

2. *Chronische Formalinarthritis:*

<i>DCA</i>	Geringe Verstärkung
<i>DCA + AS</i>	Geringe Verstärkung
<i>AS</i>	Keine Hemmung
<i>AS</i> (nicht adrenektomiert)	Keine Hemmung
<i>Cortison</i>	Vollständige Hemmung

Damit kann ich die *Ergebnisse von Brownlee in keiner Weise bestätigen*. Auch stehen meine Befunde im Gegensatz zu denjenigen von *Groß, Coutu* und *Selye* gelangen jedoch durch bloße Beurteilung der Gelenkschwellung mit Messungen zum gleichen Resultat.

Um schließlich auf unseren Ausgangspunkt, die Klinik, zurückzukommen, müssen wir zunächst daran festhalten, daß die Formalinarthritis als Testobjekt für antirheumatisch wirksame Substanzen nur beschränkt zuständig ist. Über einen solchen tierexperimentellen Test werden wir erst verfügen, wenn Ätiologie und Pathogenese des akuten und chronischen Gelenkrheumatismus abgeklärt sind.

Wir können aber sagen, daß von der *Lewin-Wassénschen* Methode sicher keine cortisonähnliche Wirkung zu erwarten ist. Im Gegenteil: es erscheint auch nach der vorliegenden Untersuchung jede Verabreichung von *DCA* bei chronisch proliferativen Entzündungsprozessen als höchst fragwürdig. Auch die Verabreichung *hoher AS-Dosen* nach *Berg* und *Massel* kann keine Cortisonwirkung entfalten, womit aber eine günstige, wenn auch andersartige, Beeinflussung des chronischen Gelenkrheumatismus nicht von der Hand zu weisen ist. Nach meinen Versuchen kommt es nicht zur Cortison-Ausschüttung. Ob hohe Dosen *AS* die Nebennierenrinde

zu aktivieren vermögen, kann durch meine Versuche nicht abgeklärt werden.

Die tiefgreifende Beeinflussung akuter und chronischer Entzündungsprozesse sowie der Bindegewebsproliferation durch *Cortison* gibt leider keine Erklärung für die Erfolge, die mit diesem Steroid in der Klinik erzielt werden. Wir haben mit unserem Versuch ja auch nur einen schmalen Sektor seiner vielseitigen Wirkungen erfaßt. Um so eindrucksvoller ist deshalb die Einwirkung dieses Hormons auf einfache Gewebsreaktionen von vitaler Bedeutung.

Zusammenfassung.

1. Die akute und chronische Formalinentzündung (Formalin-arthritis) der Ratte wird weder durch Desoxycorticosteron noch durch die kombinierte Behandlung mit Desoxycorticosteron + Ascorbinsäure nach *Lewin* und *Wassén* verhindert. Desoxycorticosteron fördert die Mesenchymwucherung und führt zur herdförmigen Polyarthritis und Periarteriitis. Ascorbinsäure führt zur Bildung eines reifen, kollagenreichen Granulationsgewebes.

2. Cortison hemmt weitgehend die akutentzündliche Reaktion und die Proliferation von Fibroblasten. Es verhindert ihre Differenzierung zum Fibrocyt und die Ablagerung kollagener Interzellularsubstanz.

Résumé.

1° L'arthrite expérimentale à la formaline n'est supprimée ni par la désoxycorticostérone ni par l'association de la désoxycorticostérone à l'acide ascorbique. Au contraire, toute application de cette hormone mène à la prolifération du mésenchyme et à la polyarthrite et périartérite focale. L'acide ascorbique favorise la maturation du tissu de granulations.

2° La Cortisone empêche l'inflammation aiguë ainsi que la prolifération des fibroblastes et supprime leur différenciation et toute formation de substance interstitielle collagène.

Summary.

1. The acute and chronic formalin-induced arthritis of rats is not inhibited whether by desoxycorticosterone or by the combined treatment with desoxycorticosterone + ascorbic acid. Desoxycorticosterone enhances mesenchymal proliferation and produces the

typical polyarthritis and periarteriitis. Ascorbic acid stimulates maturation of granulation tissue and the deposition of collagen fibrils.

2. Cortisone inhibits the acute inflammation as well as the proliferation of fibroblasts, their differentiation to fibrocyts and the formation of collagen fibrils.

Literatur.

1. E. Lewin und E. Wassén: *Lancet* 1949/II, 993. — 2. D. Le Vay und G. E. Loxton: *Lancet* 1949/II, 1134. — 3. W. W. Fox: *Lancet* 1949/II, 1156. — 4. A. Morelli und G. Pusateri: *Rif. Med.* 63, 1233 (1949). — 5. A. H. Douthwaite: *Lancet* 1949/II, 1244. — 6. J. A. Robertson: *Lancet* 1950/I, 134. — 7. F. Nashat: *Lancet* 1950/I, 135. — 8. Albeaux, Fernet, Danel und Deribreux: *Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris* 66, 497 (24.3.1950). — 9. J. Spanopoulos: *Lancet* 1950/I, 463. — 10. H. Zondek: *Lancet* 1950/I, 517. — 11. de Marchin: *Rev. méd. Liège* 5, 123 (1950). — 12. L. Hallberg: *Lancet* 1950/I, 351. — 13. M. Landsberg: *Lancet* 1950/I, 643. — 14. J. H. Kellgren: *Lancet* 1949/II, 1108. — 15. S. J. Hartfall und R. Harris: *Lancet* 1949/II, 1202. — 16. V. L. Hart und F. Starer: *Lancet* 1949/II, 1203. — 17. E. Fletcher, B. Lush, J. F. Buchan und S. Wolff: *Lancet* 1950/I, 94. — 18. S. M. Talaat: *Lancet* 1950/I, 326. — 19. G. D. Kersley, L. Mandel und M. R. Jeffrey: *Lancet* 1950/I, 703. — 20. J. P. Currie und G. Will: *Lancet* 1950/I, 708. — 21. E. G. L. Bywaters, A. S. J. Dixon und J. B. Wild: *Lancet* 1950/I, 951. — 22. D. H. Kling: *J.A.M.A.* 143, 791 (1950). — 23. K. S. McLean: *Lancet* 1951/I, 444. — 24. T. D. Spies, R. E. Stone, E. de Mayer und W. Niedermeier: *Lancet* 1949/II, 1219. — 25. E. Dresner, L. G. C. Pugh und J. B. Wild: *Lancet* 1950/I, 1149. — 26. H. F. Polley und H. L. Mason: *J.A.M.A.* 143, 17 (1950). — 27. T. D. Spies und R. E. Stone: *Lancet* 1949/II, 890. — 28. R. G. Sprague, M. H. Power, H. L. Mason, A. Albert, D. R. Mathieson, Ph. S. Hench, E. C. Kendall, Ch. H. Stocumb und H. F. Polley: *Arch. int. Med.* 85, 199 (1950). — 29. H. Selye, O. Sylvester, C. E. Hall und C. P. Leblond: *J.A.M.A.* 124, 201 (1944). — 30. W. Pirozynski und K. Akert: *Schweiz. med. Wschr.* 1949, 745. — 31. E. Uehlinger, K. Akert und W. Pirozynski: *Bull. Schweiz. Akad.* 6, 157 (1950). — 32. H. Selye: *Brit. med. J.* 1949/2, 1129. — 33. G. W. Thorn: *The Diagnosis and Treatment of Adrenal Insufficiency*, C. C. Thomas, Springfield 1949. — 34. L. de Gennes, D. Mahoudeau und H. Bricaire: *Bull. Soc. méd. Hôp. Paris* 63, 532 (1947). — 35. G. Laroche: *Bull. Soc. méd. Hôp. Paris* 63, 616 (1947). — 36. A. Szent-Györgi: *Biochem. J.* 22, 1387 (1928). — 37. L. Aschoff und W. Koch: *Kriegs- und Konstitutionspath.* 1 (1919). — 38. T. Iwabuchi: *Zieglers Beitr.* 70, 440 (1922). — 39. J. E. Lockwood und F. A. Hartmann: *Endocrinology* 17, 501 (1933). — 40. J. F. Wilkinson und C. A. Ashford: *Lancet* 1936/II, 967. — 41. G. Sayers und M. A. Sayers: *Recent Progress in Hormone Research* 2, 81 (1948). — 42. C. N. H. Long: *Recent Progress in Hormone Research* 1, 99 (1947). — 43. B. E. Löwenstein und R. L. Zwemer: *Endocrinology* 39, 63 (1946). — 44. M. Vogt: *J. Physiol.* 107, 239 (1948). — 45. J. F. Rinehart und S. R. Mettier: *Amer. J. Path.* 10, 61 (1934). — 46. J. F. Rinehart, C. L. Connor und S. R. Mettier: *J. exp. Med.* 59, 97 (1934). — 47. J. F. Rinehart: *Ann. int. Med.* 9, 586

und 671 (1935). — 48. *J. F. Rinehart*: Arch. int. Med. 61, 537 (1936). — 49. *J. M. Faulkner* und *F. H. L. Taylor*: Ann. int. Med. 10, 1867 (1937). — 50. *Kühnau*: Therapie der Gegenwart 78, 175 (1937). — 51. *M. G. Hall*, *R. C. Darling* und *F. H. L. Taylor*: Ann. int. Med. 13, 415 (1939). — 52. *R. H. Freyberg*: J.A.M.A. 119, 1165 (1942). — 53. *E. F. Traut* und *F. L. Matousek*: Illinois Med. J. 95, 38 (1949). — 54. *G. Berg*: Svenska Läkartidningen 47, 388 (1950). — 55. *B. F. Massel*, *J. E. Warren*, *P. R. Patterson* und *H. J. Lehmus*: New Engl. J. Med. 242, 614 (1950). — 56. *G. Brownlee*: Lancet 1950/I, 157. — 57. *L. Coutu* und *H. Selye*: Rev. Canad. Biologie 9, 258 (1950). — 58. *F. Groß*: Schweiz. med. Wschr. 1950, 697. — 59. *J. Seifter*, *D. H. Baeder* und *A. Y. Begany*: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. 72, 2 (1949). — 60. *C. A. Winter* und *L. Fletcher*: Fed. Proc. 9, 137 (1950). — 61. *C. Ragan*, *E. D. Howes*, *C. M. Plotz* und *J. W. Blunt*: Comptes rend. Acad. Sciences Paris 230, 327 (1950). — 62. *M. Taubenhaus* und *G. D. Amromin*: J. Lab. a. Clin. Med. 36, 7 (1950). — 63. *G. L. Schneebeil*: Anat. Recor. 106, 244 (1950). — 64. *M. Taubenhaus* und *G. D. Amromin*: Endocrinology 44, 359 (1949). — 65. *T. H. Lanman* und *T. H. Ingalls*: Ann. Surg. 105, 616 (1937). — 66. *C. C. Lund* und *J. H. Grandon*: J.A.M.A. 116, 663 (1941). — 67. *S. B. Wolbach*: J.A.M.A. 108, 7 (1937). — 68. *C. L. Pirani*, *C. G. Bly* und *K. Sutherland*: Arch. Path. 49, 710 (1950).

Für technische Hilfe bei den Versuchen bin ich Frl. *C. Sandri* und Herrn *A. Nüesch* zu Dank verpflichtet. Die Mikrophotographien 2 a—d und 7 a—d stammen von Herrn *W. Fietz*, St. Gallen.

Curriculum vitae.

Ich bin am 29. Juli 1922 als Bürger von Aarau in Miraflores b. Lima, Peru, geboren. Dort besuchte ich auch Primar- und Sekundarschule. Zum Besuch der Kantonsschule in Aarau kam ich in die Schweiz und erwarb 1942 die Matura. Mein Medizinstudium habe ich in Bern mit den naturwissenschaftlichen Semestern begonnen. Die anatomisch-physiologischen Fächer belegte ich in Zürich. Nach 7 klinischen Semestern in Bern und Paris habe ich im Herbst 1948 die eidgenössische Fachprüfung abgelegt.

Seit dem Frühjahr 1950 arbeite ich als Assistent am Pathologischen Institut des Kantonsspitals St. Gallen und war neben der Sektionsarbeit hauptsächlich mit experimentellen Arbeiten beschäftigt.